

Aus der Medizinischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
(ehem. Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

**Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit
von Glukosetoleranz und Utilisation, sowie von
Tolbutamidtesten durch 5-Carbamyl-5H-Dibenzo-(B, F)-
Azepin**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rüdiger Tremel
aus Lichtenfels

1968

Dekan: Professor Dr. med. E. Wetterer

Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1968

DIE MEDIZINISCHE WELT



Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard

Schriftleitung: Prof. Dr. E. Volhard · Prof. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck

20. Mai 1967 · Nr. 20

Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit von Glukosetoleranz und Utilisation, sowie von Tolbutamidtesten durch 5-Carbämyl-5H-dibenzo[b, f]azepin (Tegretal®)*

*Aus der Med. Klinik der Univ. Erlangen-Nürnberg
(ehem. Direktor: Prof. Dr. N. Henning)*

L. Zicha und R. Tremel

* Herstellung: Pharma-Herstellung und Vertrieb für
Deutschland: Dr. Karl Thomae GmbH, 795 Biberach a.d.Riß.

Für Literaturangaben:

Med. Welt 18 (N.F.): 1271—1273 (1967)

Als Hauptindikationsgebiet des 5-Carbamyl-5H-dibenzo(b, f)azepin gelten die Epilepsie und die Trigeminusneuralgie (Übersicht siehe bei 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13). Darüber hinaus wurde vor kurzem außerdem über günstige Behandlungsergebnisse bei einigen endokrinologischen Erkrankungen, insbesondere beim therapieresistenten Diabetes insipidus, bei der Akromegalie, sowie bei Patienten mit Zeichen des vermehrten Hirndrucks berichtet (4).

Wir haben diese therapeutischen Eigenschaften des Diazepinderivates im wesentlichen über zentrale osmoregulatorische Effekte gedeutet. Die außerordentlich gute Liquorgängigkeit und der Nachweis des Pharmakons und einiger seiner Metaboliten im menschlichen Hirn (11, 15) bietet sogar Hinweise für einen direkten Angriffspunkt dieser Substanz, oder ihrer Metaboliten, im Bereich bestimmter zerebraler Areale.

Die Beeinflußbarkeit der erwähnten endokrinen Krankheitsbilder hat nun die Frage aufgeworfen, inwieweit 5-Carbamyl-5H-dibenzo[b, f]azepin neben den bisher bekannten Effekten zur Änderung der Glukosetoleranz und Utilisation führt. Zur Klärung dieser Problematik sollten intravenöse Glukosetoleranzteste bei pankreasgesunden Versuchspersonen und latenten Diabetikern, sowie Tolbutamidteste bei Nichtdiabetikern, latenten Diabetikern und Diabetikern beitragen.

Methode und Kasuistik

Bei 15 Frauen und 19 Männern eines nicht ausgewählten Krankengutes ohne Diabetes mellitus, wurde je eine intravenöse Glukosebelastung vor, sowie 5—16 Tage nach Beginn einer Behandlung mit Dosen von täglich 600 mg Tegretol® vorgenommen.

Bei den intravenösen Glukosebelastungen wurden nach der Methode von Conrad und Fajans jeweils 0,33 g Glukose pro kg Körpergewicht appliziert. Blutzuckerkontrollen erfolgten in 10-minütigem Abstand bis zur Dauer von einer Stunde. Die Berechnung der Glukoseassimilationskoeffizienten wurde nach der Methode von Scriba und Schwarz (12) ausgeführt. Die Patienten des I. Kollektivs wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- I : 5 Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 2—4 g.
- II : 19 Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 4—6 g.
- III : 7 Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 6—9,6 g.
- IV : 3 Latente Diabetiker. Gesamtdosis 5,4—7,2 g.

Außerdem wurden Tolbutamidteste bei insgesamt 16 Fällen, 3 Männern und 13 Frauen, vor und nach Tegretol-Behandlung vorgenommen. Dabei wurde nach Abnahme der Nüchternblutzucker 1 g Tolbutamid (Rastinon®) intravenös injiziert. Nach 20, 30 und 60 Minuten erfolgte je eine Blutglukosekontrolle. Auf Grund von orientierenden Untersuchungen konnten die Patienten des II. Kollektivs eingeteilt werden in:

- V : 3 Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 4,8—9,6 g.
- VI : 8 Latente Diabetiker. Gesamtdosis 5,4—7,2 g.
- VII : 5 Diabetiker. Gesamtdosis 3—6 g.

Ergebnisse

Die orale Applikation von 600 mg 5-Carbamyl-5H-dibenzo[b, f]azepin täglich beeinflusste nicht die Nüchternblutzuckerwerte bei den untersuchten Kollektiven. Die Behandlungsdauer von 5—16 Tagen führte ebenfalls zu keiner Änderung der entsprechenden Glukosewerte.

Beim Kollektiv ohne nachweisbaren Diabetes mellitus konnte dosisunabhängig eine Verbesserung der Glukosetoleranz bei 17 Fällen = 54,8%, festgestellt werden, 9 Versuchspersonen = 29% zeigten sogar Unterschiede um mehr als 20 mg⁰/₀, 3 Patienten hatten eine Abnahme der Glukosetoleranz um mehr als 20 mg⁰/₀ aufzuweisen. Diese Veränderungen liegen jedoch im allgemeinen noch im Bereich der persönlichen Schwankungsbreite. Signifikante Differenzen ließen sich jedenfalls für die einzelnen Kollektive nicht errechnen. Eine Altersabhängigkeit innerhalb einer Gruppe 20- bis 40jähriger und 40- bis 75jähriger Versuchspersonen bestand nicht. Ebenso fehlten geschlechtsspezifische Unterschiede.

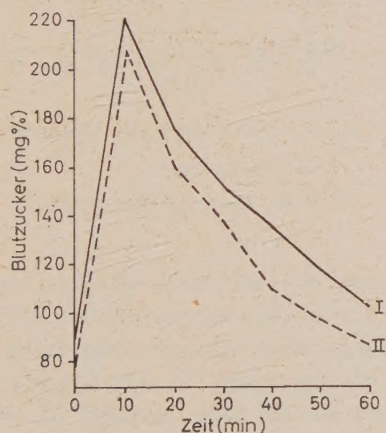


Abb. 1: Gruppe I: Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 2—4 g

I: Ausgangswert

II: Nach Tegretol-Behandlung

Bezüglich der Glukoseutilisation hielten sich die Schwankungen in einem angemessenen Rahmen, wobei 13 Patienten eine geringe Verbesserung, und 17 Patienten eine gewisse Verschlechterung zeigten

haben. Auch diese Befunde ließen keine statistische Sicherung erkennen (siehe Abb. 1—4).

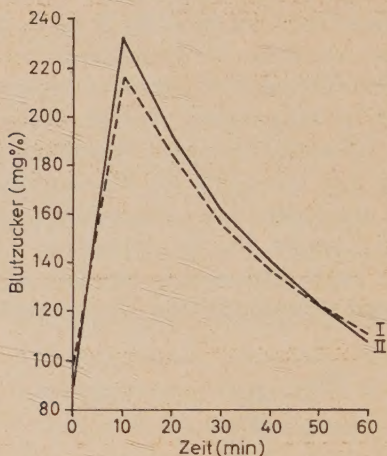


Abb. 2: Gruppe II: Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 4—6 g

I: Ausgangswert

II: Nach Tegretol-Behandlung

Innerhalb der einzelnen Gruppen zeigten die KG-Werte (= Glukoseassimilationskoeffizient) nur relativ geringe Schwankungen. So nahmen sie im Mittel bei Gruppe I um 9%, bei Gruppe II um 5% zu, während sie bei den Gruppen III und IV annähernd unverändert blieben.

Unter der Therapie mit 5-Carbamyl-5H-dibenzo-[b,f]azepin kam es lediglich bei einem Patienten mit einem metastasierenden Magen-neoplasma zu einer deutlicheren Abnahme des KG-Wertes von 2,0 auf 1,2, wobei allerdings neben den üblichen Schwankungen die fortschreitende Grundkrankheit eine Rolle spielen dürfte.

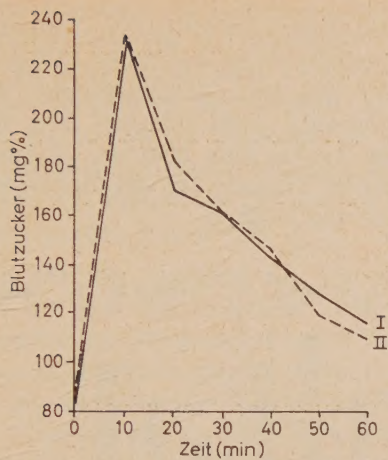


Abb. 3: Gruppe III: Nichtdiabetiker. Gesamtdosis 6—9,6 g
 I: Ausgangswert
 II: Nach Tegretol-Behandlung

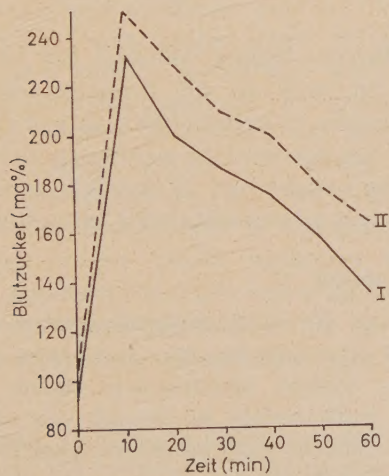


Abb. 4: Gruppe IV: Latente Diabetiker.
 Gesamtdosis 5,4—7,2 g
 I: Ausgangswert
 II: Nach Tegretol-Behandlung

Die Prüfungen mit Hilfe von Tolbutamidtesten zeigten ebenfalls keine deutlichen Beziehungen zur Behandlung mit dem Diazepinderivat. Weder bei Pankreasgesunden noch latenten oder manifesten Diabetikern konnte eine über das übliche Ausmaß hinausgehende Veränderung der Testergebnisse beobachtet werden (Abb. 5).

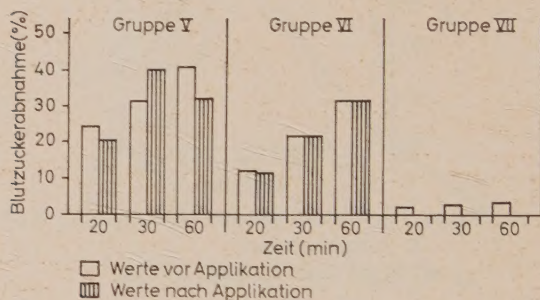


Abb. 5

Im übrigen konnte während der vergangenen 4 Jahre bei mehr als 400 Patienten, die Tegretol erhalten hatten, in keinem Fall während der Behandlung die Auslösung eines manifesten Diabetes mellitus, einer temporären Glykosurie oder die Entstehung eines latenten Diabetes festgestellt werden.

Diskussion

Obwohl der Wirkungsmechanismus des 5-Carbamyl-5H-dibenzo[b, f]azepin noch nicht restlos geklärt ist, dürften zweifelsohne neben zentralen Effekten, insbesondere im Bereich von osmoregulatorischen Zentren, auch periphere Angriffspunkte zu diskutieren sein (4).

Da eine gewisse chemische verwandtschaftliche Beziehung des untersuchten Diazepinderivates zu den Stilbenen besteht — ein Metabolit verhielt sich

bei unseren früheren chromatographischen Untersuchungen ähnlich einem Stilbenderivat — bestand immerhin die Möglichkeit eines weiteren Angriffspunktes der Substanz im Stoffwechsel (4, 14). Verbindungen mit östrogenen Wirksamkeit zeigen im Zuckerstoffwechsel häufig eine Zunahme der β -Zellen im Pankreas, wie bereits im Tierversuch unter Beweis gestellt werden konnte (16).

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse läßt sich nun feststellen, daß innerhalb eines Behandlungszeitraumes bis zu 16 Tagen trotz einer relativ hohen Dosierung weder eine eindeutige Beeinflussung der Glukosetoleranz und Utilisation, noch der Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstoffe beobachtet werden konnte. Ein peripherer Angriffspunkt des Diazepinderivates im Zuckerstoffwechsel muß somit verneint werden.

Inwieweit sekundär über eine Beeinflussung der zentralen osmoregulatorischen Zentren gleichzeitig eine Hemmung diabetogener tropen Hormone zustande kommt, bleibt Gegenstand weiterer Forschung. Die empirisch günstigen Therapieergebnisse bei der Akromegalie, wobei auch der häufig beobachtete Hirsutismus abnahm (4), würde eher für einen antidiabetogenen als für einen diabetogenen Effekt sprechen. Der Eingriff in endokrinologische Regulationen scheint jedoch zumindest nach den bisherigen Beobachtungen bei endokrinologisch gesunden Versuchspersonen sehr gering zu sein und dürfte sich auf bestimmte Krankheitsbilder beschränken.

Schließlich zeigten die Kontrollen der Sulfonylharnstoffteste bei latenten und manifesten Diabetikern, daß 5-Carbamyl-5H-dibenzo[b, f]azepin auch bei dieser Krankheitsgruppe ohne störenden Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel blieb, so daß der Dia-

betes mellitus keine Gegenindikation für die Anwendung dieses Antiepileptikums und Antikonvulsivums darstellt.

Zusammenfassung

Der Einfluß von 2—9,6 g 5-Carbamyl-5H-dibenzo-[b, f]azepin auf die intravenöse Glukosetoleranz und Utilisation wurde bei 34 Versuchspersonen untersucht. Bei weiteren 16 Fällen erfolgten Kontrollen durch Tolbutamidteste vor, sowie 5—16 Tage nach Beginn einer Behandlung mit 600 mg pro die des erwähnten Diazepinderivates. Dieses Kollektiv umfaßte Pankreasgesunde, latente und manifeste Diabetiker.

Die Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß weder die Glukoseutilisation und Glukosetoleranz, noch die Ansprechbarkeit auf Tolbutamidbelastungen durch 5-Carbamyl-5H-dibenzo-[b, f]azepin deutlich beeinflußt werden. Im Einzelfalle blieben die Belastungswerte innerhalb der üblichen Schwankungsbreite.

Literatur

- (1) Braunhofer, J.: Bisherige Erfahrungen mit 5-Carbamyl-5H-dibenzo-(b,f)-azepin (G 32883), einer neuen antiepileptisch wirksamen Substanz. Tagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen EEG-Gesellschaften, Zürich 1963. — (2) Braunhofer, J., W. Jesch: *Med. Welt* 1964: 200—203. — (3) Braunhofer, J.: *Med. Klin.* 60: 343—348 (1965). — (4) Braunhofer, J., L. Zicha: *Med. Welt* 17 (N.F.): 1875—1880 (1966). — (5) Hagen, K., U. Richter: *Nervenarzt* 35: 312—314 (1964). — (6) Ketz, E.: *Praxis* 53: 264—269 (1964). — (7) Lorgé, M.: *Schweiz. med. Wschr.* 93: 1042—1047 (1963). — (8) Lustig, B.: *Med. Welt* 1964: 203—204. — (9) Müller, H. A.: *Nervenarzt* 34: 463—464 (1963). — (10) Pakesch, E.: *Wien. med. Wschr.* 113: 704—796 (1963). — (11) Scheiffarth, F., F. Weist, L. Zicha: *Zschr. klin. Chemie* 4: 68—70 (1966). — (12) Scriba, P. C., K. Schwarz: *Münch. med. Wschr.* 106: 1522 (1964). — (13) Tschaloff, M., F. Pennetti: *Schweiz. med. Wschr.* 93: 1664—1666 (1963). — (14) Theobald, W., H. A. Kunz: *Arzneimittel-Forsch.* 13: 122—125 (1963). — (15) Weist, F., L. Zicha: (Im Druck). — (16) Zicha, L., G. Poser, K. J. Timm: *Excerpta Medica International Congress Series No. 101: 159—163* (1965).

Copyright by F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

LEBENS LAUF

Am 17. Oktober 1941 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Arztes Dr. med. Wolfgang Tremel und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Kollerer, in Bamberg geboren.

Nach der 1947 erfolgten Niederlassung meines Vaters als praktischer Arzt in Lichtenfels besuchte ich dort von September 1947 bis Juli 1951 die Volksschule, von September 1951 bis Juli 1961 die am Ort befindliche Oberrealschule. Nach dem Abitur immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1961 an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen. Nach der im Sommersemester 1962 abgelegten Naturwissenschaftlichen Vorprüfung bestand ich im Sommersemester 1964 die Ärztliche Vorprüfung mit gutem Erfolg.

Die Ärztliche Prüfung habe ich am 14. Februar 1968 bestanden.

